BIBLIOTHEEK
LEESMUSEUM
AMSTERDAM.
AFD L.
№ 6315.

2994

THESIS Amsterdam 1903

DE TUBERCULEUZE INFECTIE BIJ DEN MENSCH.

REDE

uitgesproken bij de aanvaarding van het Hoogleeraarsambt aan de Universiteit van Amsterdam,

op den 14den December 1903,

DOOR

L 6315

Dr. P. RUITINGA.

LEESMUSEUM

AMSTERDAM.
SCHELTEMA & HOLKEMA'S BOEKHANDEL.
1903.

E. Mus

LANE
MEDICAL LIBRARY
SEAL OF THE LELAND STANFORD JUNIOR UNIVERSITY
SEMPER VIRENS
1885

Gift of
Mr. William Wreden

DE TUBERCULEUZE INFECTIE BIJ DEN MENSCH.

DE TUBERCULEUZE INFECTIE BIJ DEN MENSCH.

REDE

uitgesproken bij de aanvaarding van het Hoogleeraarsambt aan de Universiteit van Amsterdam,

op den 14den December 1903,

DOOR

Dr. P. RUITINGA.

AMSTERDAM.
SCHELTEMA & HOLKEMA'S BOEKHANDEL.
1903.

LEESMUSEUM AMSTERDAM

Mijne Heeren Burgemeester en Wethouders dezer Gemeente!

Mijne Heeren Curatoren dezer Universiteit!

Mijne Heeren Professoren, Lectoren, Privaat-Docenten en Doctoren in de onderscheidene Wetenschappen!

Mijne Heeren Studenten!

En voorts Gij allen, die door Uwe aanwezigheid te dezer plaatse blijk geeft van Uwe belangstelling in het Hooger Onderwijs, in de Universiteit van Amsterdam of in mijn persoon!

Zeer Geachte Toehoorders!

Geen ziekte heeft in de laatste jaren in zoo sterke mate de algemeene belangstelling getrokken als de tuberculose, waarvan de studie eerst vruchtdragend heeft kunnen worden, nadat in 1865 Villemin had aangetoond, dat zij door een van buiten het lichaam afkomstig levend virus wordt veroorzaakt, en nadat R. Koch in 1882 het eerst dat virus in reincultuur had gekweekt. Van dat oogenblik af moest dus de vraag naar het tot stand komen van een tuberculeuze infectie worden gesplitst in twee andere vragen, en wel naar de wijze, waarop het inficieerend agens in

het lichaam binnendringt, en naar de voorwaarden, waaronder het in staat is zich daar te vermenigvuldigen en het lichaam ziek te maken.

Tot nu toe kennen wij den tuberkelbacil alleen als obligaten parasiet; het is echter niet uitgesloten, dat hij behalve als zoodanig ook als saprophyt kan leven. Het is toch gebleken, dat in de natuur zeer verbreid een groep van microben voorkomt, die worden samengevat onder den naam van »pseudo-tuberkelbacillen", en die in tal van eigenschappen zoozeer met de echte tuberkelbacillen overeenkomen, dat men zeker aan de mogelijkheid moet denken, dat die pseudo-tuberkelbacillen tot saprophyten geworden echte tuberkelbacillen zijn, of dat omgekeerd de microben, die wij als echte tuberkelbacillen kennen, van saprophytisch levende pseudo-tuberkelbacillen tot parasieten zijn geworden. Het behoeft wel geen betoog, hoe groote veranderingen in onze opvattingen over het ontstaan der tuberculose zouden komen, en tevens in de waardeering van de middelen, waarmee wij de uitbreiding dier ziekte hebben te bestrijden, wanneer ooit een dergelijke overgang van saprophyt tot parasiet voor den KOCH'schen bacil kon worden aangetoond.

Daar echter op dit oogenblik hieromtrent niets met zekerheid bekend is, moeten wij er ons voorloopig toe beperken den tuberkelbacil als obligaten parasiet te beschouwen, die in eenige periode van het leven het lichaam binnendringend, onder bepaalde omstandigheden in staat is het individu ziek te maken. Bij de vaststelling nu van het tijdstip, waarop de infectie

tot stand komt, is het van het grootste belang om streng het intra-uterine leven te scheiden van het extra-uterine, en dus na te gaan of de mensch reeds bij de geboorte de bacillen herbergt, die hem in het verdere verloop van het leven ziek zullen maken, of dat hij eerst later, korteren of langeren tijd na de geboorte, van de omgeving uit door hen wordt besmet. Dat in beide perioden de infectie mogelijk is, daarover zijn alle onderzoekers het eens; maar tegenover de meening der meeste bacteriologen, dat de tuberculose slechts bij uitzondering een aangeborene, bijna steeds een in het extra-uterine leven verworvene ziekte is, staat lijnrecht de meening van anderen, dat bijna elke tuberculeuze infectie is aangeboren, en dat ook in die gevallen, waar de ziekte zich pas jaren en jaren na de geboorte openbaart, de besmetting toch reeds vóór de geboorte heeft plaats gegrepen.

In het algemeen kan een infectie aangeboren zijn, doordien het spermatozoön of het ei of beide op het oogenblik der bevruchting zijn besmet, of doordien de moeder door de placenta het bij de bevruchting niet geïnfecteerde foetus besmet; in het eerste geval spreekt men van germinatieve of conceptioneele infectie, in het laatste geval van placentaire infectie. De mogelijkheid eener conceptioneele infectie is voor bijna veertig jaar door Pasteur aangetoond voor een ziekte der zijwormen, waarbij hij de aanwezigheid van het inficieerend agens vaststelde in de eieren der zieke dieren, waaruit zich levende jongen ontwikkelden. In de menschelijke pathologie wordt zij aangenomen voor sommige gevallen van lues heredi-

taria; bij de tuberculose komt de conceptioneele infectie hoogstwaarschijnlijk niet voor, wel de placentaire, doch ook deze slechts zelden, zoodat het aantal gevallen, waarin reeds bij de geboorte tuberculeuze veranderingen bestaan, uiterst gering is; Schlüter kon in 1902 in de geheele litteratuur slechts twee dergelijke gevallen vinden. Daarbij komen dan nog enkele voorbeelden van tuberculose in de allereerste dagen van het extra-uterine leven, waar de obductie het bestaan leerde van anatomische afwijkingen, die zich alleen laten verklaren door aan te nemen, dat de infectie in utero heeft plaats gehad. Zoo hebben b.v. Schmorl en Kockel bij een kind van 12 dagen bijna geheel verkaasde, gedeeltelijk reeds verkalkte bijnieren gevonden; hier bewijst de opgetreden verkalking voldoende, dat de infectie meer dan 12 dagen oud is geweest, en dus in utero moet zijn geschied. Maar ook wanneer dergelijke gevallen onder de aangeboren infecties worden gerangschikt, dan nog bedraagt het gezamenlijke aantal, dat bij den mensch is waargenomen, nauwelijks een twintigtal.

Nu komen echter naast deze uiterst zeldzame voorbeelden van aangeboren tuberculose, waar de aanwezigheid van den tuberkelbacil heeft geleid tot het ontstaan van anatomische afwijkingen, andere gevallen voor, waarin wel is waar door enting of door kleurreacties is vastgesteld, dat de Koch'sche bacil reeds bij de geboorte aanwezig was, maar waar hij geen morphologisch aantoonbare veranderingen had veroorzaakt. Men heeft hier, waar de bacillen het lichaam zijn binnengedrongen, doch zonder het ziek

te maken, niet het recht van *infectie* te spreken; men heeft in dergelijke gevallen te doen met een *invasie* van microben, die niet door infectie gevolgd is. Maar wel kunnen deze bij de geboorte aanwezige bacillen de oorzaak van een latere infectie worden, en het is vooral BAUMGARTEN, die in dezen vorm de erfelijkheid der tuberculose verdedigt, en die aan de extra-uterine besmetting slechts een zeer ondergeschikte beteekenis toekent voor het ontstaan en de uitbreiding van de tuberculose bij den mensch. BAUMGARTEN verklaart den grooten invloed, dien de tuberculose der ouders heeft op het tot stand komen van een tuberculeuze infectie bij de kinderen, door aan te nemen, dat dikwijls in het lichaam van den pasgeborene reeds tuberkelbacillen aanwezig zijn, die echter — door hun gering aantal en door den grooten weerstand van het individu — het orgaan, waarin zij zijn afgezet (meestal het beenmerg of een lymphklier) niet ziek hebben gemaakt, of althans zoo weinig, dat de pathologische veranderingen zeker aan den clinicus, hoogstwaarschijnlijk ook aan den patholoog-anatoom zullen ontsnappen. Dergelijke uiterst kleine haarden kunnen nu het geheele leven latent blijven; onder andere omstandigheden, wanneer door de eene of andere reden de weerstand van den mensch vermindert, kan zich van zulk een haard uit soms eerst jaren na de geboorte een klinisch aantoonbare afwijking ontwikkelen. Er zou dus een groote overeenkomst zijn tusschen de pas na jaren manifest wordende tuberculose, die toch op een reeds bij de geboorte aanwezige invasie of infectie berust, en de

syphilis hereditaria tarda, waar eveneens de kiem der infectie bij de geboorte aanwezig is, de verschijnselen zich echter eerst jaren daarna openbaren.

Nu is het gezamenlijk aantal der gevallen, waarin de bovenbedoelde toestand is aangetoond, n.l. de aanwezigheid van tuberkelbacillen in het lichaam van den pasgeborene, zonder dat die in eenig orgaan morphologische veranderingen hebben veroorzaakt, uiterst gering; het bedraagt voor den mensch ongeveer vijftien. Deze zeldzaamheid pleit bij den eersten indruk zeker sterk tegen de voorstelling van Baumgarten, maar toch is zij m. i. niet het zwakke punt in zijne theorie. Want men moet hierbij wel bedenken, dat zoowel bij entproeven op dieren als bij kweekproeven op kunstmatige voedingsbodems en bij het morphologisch onderzoek slechts een klein gedeelte van het geheele lichaam wordt onderzocht, zoodat een negatief resultaat steeds de objectie toelaat, dat toch in een ander deel van het organisme tuberkelbacillen geweest kunnen zijn. En in de tweede plaats moet in aanmerking genomen worden, dat voor den positieven uitslag van dierproeven een zeker aantal microben noodzakelijk zijn, al is ook het juiste getal tuberkelbacillen benoodigd voor het gelukken van de intraperitoneale infectie van de cavia ons niet bekend. En wanneer microben van den eenen voedingsbodem op den anderen worden overgebracht, dan gaan steeds enkele te gronde, zoodat ook met deze wijze van onderzoek alleen dan een positief resultaat zal worden verkregen, wanneer het aantal der geënte bacteriën niet te gering is. Evenmin als ent- en

kweekproeven kan het morphologisch onderzoek van organen en weefsels met eenige zekerheid de afwezigheid van tuberkelbacillen vaststellen. Want met behulp der laatstgenoemde methode zijn wij slechts in staat den parasiet in één bepaalden vorm, nl. als zuurvasten bacil, te herkennen, terwijl hij hoogstwaarschijnlijk ook in sporenvorm, en zeker — zooals door de onderzoekingen van Marmorek is aangetoond — in jeugdigen toestand ook als niet-zuurvaste bacil voorkomt; deze beide vormen zijn echter door het microscopisch onderzoek niet als tuberkelbacillen te identificeeren.

Uit deze uiteenzettingen blijkt voldoende, dat het aantal gevallen, waarin reeds bij de geboorte tuberkelbacillen in het menschelijk lichaam aanwezig zijn, veel grooter is dan dat, waarin zich die aanwezigheid laat bewijzen, omdat voor dit laatste een zeer gelukkige samenloop van omstandigheden noodig is. Maar van de werkelijke frequentie van het verschijnsel bezitten wij geen nauwkeurige kennis, en de bijna onoverkomelijke bezwaren, die aan het volledige onderzoek van ook maar één enkel geval zijn verbonden, maken het vrijwel onmogelijk op de bovenbeschreven wijze deze zaak tot klaarheid te brengen.

Er staan ons echter nog andere, zij het dan ook indirecte, wegen open, om de vraag, die ook practisch van zoo groot gewicht is, te beantwoorden. Wanneer toch de tuberculose het gevolg is van een op het oogenblik der geboorte reeds aanwezige invasie of infectie, dan moeten, naar wat wij overigens van de ontwikkeling van tuberculeuze processen in

ons lichaam weten, hoogstens na enkele maanden morphologische afwijkingen in de weefsels en organen zijn ontstaan, die aan een nauwgezet en expresselijk daarop gericht onderzoek niet kunnen ontgaan. Van de klinische methoden is er slechts één, die ons over het al of niet bestaan van dergelijke kleine haarden kan inlichten, en dat is de tuberculine-injectie. Waar deze voor diagnostische doeleinden bij den mensch is toegepast, heeft zij geleerd, dat op zeer jeugdigen leeftijd de tuberculose uiterst zeldzaam, op lateren leeftijd daarentegen zeer veelvuldig is. Zoo deelde Behring op de dit najaar gehouden Naturforscher-versammlung te Cassel mede, dat van 96 jonge kinderen geen enkele op de tuberculine-inspuiting had gereageerd, terwijl van de soldaten van twee regimenten infanterie bij injectie van een kleine dosis ± 60 pCt., bij injectie van een grootere dosis (10 mgr.) ruim 90 pCt. de typische reactie had vertoond; d. w. z. dat ook deze schijnbaar volkomen gezonde, immers voor den militairen dienst goedgekeurde, mannen bijna alle ergens in hun lichaam een tuberculeus proces herbergden.

Ook de ervaring der patholoog-anatomen leert met groote eenstemmigheid, dat tuberculeuze afwijkingen in het eerste levensjaar slechts bij uitzondering voorkomen, en dat hare frequentie daarna met den leeftijd langzaam toeneemt. Het is waar, dat zeer kleine haarden aan de waarneming kunnen zijn ontsnapt, wanneer de obductie op de gewone wijze is geschied, dus niet met de speciale bedoeling om de aan- of afwezigheid van eenig tuberculeus proces vast te

stellen, maar deze fout geldt voor alle leeftijden in dezelfde mate, en op de relatieve frequentie van de tuberculose naar gelang van den ouderdom van het individu kan zij dus niet van invloed zijn. Bovendien komt NAEGELI, die met de uiterste zorgvuldigheid een groot aantal cadavers opzettelijk op de aanwezigheid van tuberculeuze afwijkingen heeft onderzocht, tot geheel dezelfde conclusie, dat die nl. zoo goed als nooit beneden het jaar voorkomen, dat zij daarboven met het toenemen van den leeftijd een geleidelijke stijging in frequentie vertoonen, en dat zij bij personen boven 18 jaar slechts bij uitzondering ontbreken. Verder hebben de anatomische onderzoekingen geleerd, dat, wanneer zich in de eerste levensjaren tuberculeuze processen ontwikkelen, die dan meestal een sterk progredient karakter dragen, en relatief veel vaker doodelijk afloopen dan bij volwassenen. Het kinderlijk organisme is dus, als het eens geïnfecteerd is, gevoeliger voor de inwerking van het virus tuberculosum dan dat van den volwassene, terwijl BAUMGARTEN juist verplicht is tot verklaring van den langen tijd, gedurende welken de aangeboren tuberculose latent zou kunnen blijven, bij jeugdige weefsels een grooteren weerstand tegenover den KOCH'schen bacil te veronderstellen dan bij volwassen weefsels. Nu hebben ook de proeven van STRAUS, GÄRTNER e. a., die het verloop van de tuberculeuze infectie bij pasgeboren en bij volwassen dieren hebben vergeleken, geleerd, dat van een meerdere resistentie van de weefsels van jonge dieren geen sprake kan zijn, maar dat integendeel de tuberculose zich bij deze laatsten

gewoonlijk zeer snel uitbreidt en generaliseert. En m. i. is de onjuistheid van deze noch door de kliniek, noch door het dierexperiment gesteunde hypothese van den verhoogden weerstand van jeugdige weefsels een veel gewichtiger argument tegen de theorie van Baumgarten dan het geringe aantal der gevallen, waarin zich de aanwezigheid van tuberkelbacillen bij de geboorte laat aantoonen.

De langzame en geleidelijke toename van de frequentie der tuberculose met den leeftijd der menschen laat zich zeker het gemakkelijkst en het eenvoudigst verklaren door als regel een extra-uterine infectie aan te nemen; hoe ouder het individu is, des te langer heeft het gelegenheid gehad uit de omgeving tuberkelbacillen op te nemen, en des te grooter is de kans op infectie. En wij worden aanzienlijk versterkt in de juistheid dezer opvatting, doordien de ervaringen der veeartsen op het gebied der rundertuberculose geheel overkomen met wat wij tot nu toe hebben besproken als geldende voor de menschelijke pathologie, want bij de geboorte en in de eerste tijden daarna lijden de kalveren zelden aan tuberculose, terwijl de ziekte met het stijgen van den leeftijd onder de runderen steeds veelvuldiger wordt.

Ook de door tal van onderzoekers bij verschillende dieren gedane pogingen om experimenteel aangeboren tuberculose te doen ontstaan, hebben voor het meerendeel tot negatieven uitslag geleid. Wel is het aantal der gevallen, waarin de invasie der microben zich laat aantoonen, zonder dat zich morphologische veranderingen hebben ontwikkeld, bij proefdieren

grooter dan bij den mensch en bij het rund, maar dat is het gevolg van de inrichting der proeven, waarbij meestal zulke groote hoeveelheden bacillen bij de dieren werden ingebracht, als bij de natuurlijke infectie wel nooit op een gegeven oogenblik in het bloed circuleeren.

Daar wij dus mogen aannemen, dat de tuberculose bij den mensch meestal het gevolg is van infectie van de omgeving, zoo rest ons nog de vraag te beantwoorden, langs welke wegen die infectie dan tot stand komt. Omdat nu klinisch gewoonlijk de tuberculose der longen sterk op den voorgrond treedt, en ook anatomisch de extensiteit en de intensiteit van de afwijkingen in de longen boven die in de andere organen overwegen, heeft zich als vanzelf het denkbeeld opgedrongen, dat in die gevallen het longlijden ook het primaire proces is; en deze voorstelling heeft weer tot de conclusie geleid, dat de tuberculeuze infectie in hoofdzaak langs de ademhalingswegen plaats grijpt, en dat de eerste localisatie der infectie in de longen geschiedt. Deze meening vindt men dan ook algemeen in de hand- en leerboeken verspreid; zoo schrijft Cornet in het bekende handboek voor specieele pathologie en therapie van Nothnagel: »Die Lungentuberculose is also meist eine Primärerkrankung, und kommt durch Infection von Aussen durch die Athmungsluft zu Stande". Ook in het onder leiding van Bouchard en Brissaud uitgegeven Fransche handboek voor inwendige geneeskunde vindt men dezelfde opinie verkondigd.

Als bewijzen voor de juistheid dezer voorstelling

dienen deels klinische waarnemingen, deels experimenten. Van de laatste zijn de belangrijkste die van CORNET en die van FLÜGGE.

CORNET heeft het eerst aangetoond, dat in het stof op muren en meubels van vertrekken, waar lijders aan longtuberculose vertoeven, levende tuberkelbacillen voorkomen ook op zulke plaatsen, waarheen de microben niet door de handen der patiënten, door de expectoratie enz. kunnen zijn gebracht. Waarschijnlijk komen zij daarheen, doordien opgedroogde sputa, b.v. bij het vegen van den vloer, als fijn stof in de lucht worden geworpen, dat dan later door zijn zwaarte uitzakt en zoo terecht kan komen op allerlei van den lijder soms vrij ver verwijderde plekken. In dergelijke met tuberkelbacillen beladen droge stofdeeltjes ziet CORNET de belangrijkste bron van de infectie van den eenen mensch door den anderen. En om de mogelijkheid eener infectie daarmee aan te toonen heeft hij sputa, waarin de aanwezigheid van tuberkelbacillen was vastgesteld, op een tapijt laten aandrogen, daarna een aantal cavia's in de kamer gebracht, en vervolgens het tapijt geschuierd, zoodat de microben zich in de lucht verspreidden en door de cavia's werden ingeademd. Het gelukte CORNET op deze wijze bijna al zijn proefdieren tuberculeus te maken; 47 van de 48 cavia's kregen zoowel in de bronchiale lymphklieren als in de longen tuberkels.

Terwijl CORNET het grootste gevaar ziet in de verstuiving van opgedroogde sputa, acht FLÜGGE de infectie veelal veroorzaakt door de kleine vochtdrupjes,

die lijders aan longtuberculose bij het hoesten in de lucht verspreiden, en waarin hij in sommige gevallen tuberkelbacillen heeft aangetoond. En bovendien heeft Flügge bewezen, dat dergelijke vochtpartikeltjes door inhalatie cavia's tuberculeus kunnen maken, want hij slaagde erin zes dieren te infecteeren door hen op een afstand van 40 c.M. door phthisici te laten aanhoesten.

Door beide onderzoekers is dus wel is waar bewezen, dat bij dieren een primaire longtuberculose door infectie langs de ademhalingswegen mogelijk is, maar aan den anderen kant zijn de verschillen tusschen deze experimenten en de omstandigheden, waaronder gewoonlijk de infectie bij den mensch tot stand komt, zoo groot, dat voor de menschelijke pathologie geen groote waarde aan deze proeven gehecht mag worden. Bovendien hebben zoowel Cornet als Flügge geëxperimenteerd met cavia's, die als de meest gevoelige dieren gelden voor de inwerking van het virus tuberculosum.

Toch komt zonder twijfel ook bij den mensch nu en dan een directe infectie van de bronchi of van de longen tot stand door middel van ingeademde tuberkelbacillen. Als voorbeeld daarvan kunnen de door Birch—Hirschfeld beschreven gevallen dienen van primaire tuberculose van het bronchiaalslijmvlies, waar de nauwkeurig uitgevoerde obductie niet in staat was ergens anders in het lichaam een tuberculeuzen haard te vinden; hier wijst de zetel der aandoening zonder twijfel op een directe aërogene infectie.

Een voorbeeld van inhalatietuberculose met primaire localisatie in de longen levert de geschiedenis van den bediende van TAPPEINER, die tegen het uitdrukkelijke bevel van zijn meester zich in de ruimten begaf, waar een groote hoeveelheid tuberculeus materiaal in drogen, stofvormigen toestand in de lucht was verdeeld om daardoor honden langs de ademhalingswegen te infecteeren. Deze van te voren volkomen gezonde man, zonder erfelijke praedispositie, heeft zijn onvoorzichtigheid met het leven betaald; hij stierf eenigen tijd later aan de gevolgen van een longtuberculose, die in plaats en vorm geheel overeenkwam met inhalatietuberculose, die zich bij proefdieren laat verwezenlijken en die aanmerkelijk verschilt van den vorm, waarin de longtuberculose zich meestal bij den mensch openbaart. Het aantal ingeademde bacillen was hier evenwel zoo groot als onder andere omstandigheden zoo goed als nooit voorkomt, zoodat het feit, dat onder dergelijke voorwaarden een infectie tot stand komt, niet veel kan bijbrengen tot verklaring van de wijze, waarop de infectie gewoonlijk geschiedt.

Wanneer het aantal in de lucht zwevende corpusculaire elementen niet te groot is, dan wordt bij normaal respiratiemechanisme de lucht in de bovenste ademhalingswegen daarvan geheel bevrijd; zijn nu microben apart of vastgehecht aan kleine stofdeeltjes of in vochtdropjes in de lucht aanwezig, dan zullen die eveneens op het slijmvlies van de bovenste ademhalingswegen worden tegengehouden. Zoo vond STRAUS betrekkelijk dikwijls (in 9 van 29 gevallen) levende

tuberkelbacillen in de neusholte van gezonde personen, die veel in vertrekken vertoefden, waar lijders aan longtuberculose werden verpleegd; en CORNET deelt mee, dat hij bij zich zelf tweemaal na afloop van proeven over inhalatietuberculose in het neusslijm tuberkelbacillen heeft kunnen aantoonen, zonder dat een infectie bij hem is gevolgd. Is de filtratie der ingeademde lucht voldoende, dan zal dus het slijmvlies van de trachea en van de dieper gelegen deelen van de ademhalingsorganen steriel moeten zijn, zooals dan ook bij gezonde dieren het geval pleegt te zijn. Zoodra echter het aantal vaste lichaampjes in de lucht zeer groot wordt, of zoodra de ademhaling door versnelling of door verdieping haar gewone type verliest, wordt de lucht niet meer geheel van de corpusculaire bestanddeelen gezuiverd, en dan kunnen die tot het slijmvlies der bronchi en het alveolairepitheel der longen doordringen. De ervaring aan de sectietafel leert, dat zulks bij den mensch onophoudelijk het geval is, want boven een bepaalden leeftijd worden de longen altijd gepigmenteerd gevonden door van buiten met de lucht daarheen gebrachte stofdeeltjes. Voor de in onze maatschappij levende menschen, die wel alle nu en dan in een sterk met stof en microben verontreinigde atmospheer ademen, is dan het onder andere omstandigheden beschermende systeem onvoldoende, en zoo moet men zich dus voorstellen, dat tusschenbeide bacteriën, c.q. tuberkelbacillen langs de bovenste ademhalingswegen tot in de fijnere bronchi en de longalveolen zullen doordringen.

Zij zullen evenwel slechts onder zeer bepaalde voorwaarden in staat zijn zich daar te vermenigvuldigen en de long ziek te maken, nl. alleen dan, wanneer hun aantal of hunne virulentie zeer groot is, of wanneer door ontsteking of door andere oorzaken de weerstand van het weefsel geringer is dan normaal. Gewoonlijk echter worden — zooals de onderzoekingen van ARNOLD over stofinhalatie en van anderen over verschillende bacteriën hebben geleerd — corpusculaire bestanddeelen snel langs de lymphwegen naar de lymphklieren gebracht. Dat transport heeft ook bij den mensch met de ingeademde tuberkelbacillen plaats, zooals die gevallen leeren, waar alleen in de tracheobronchiale lymphklieren tuberculeuze veranderingen kunnen worden aangetoond, terwijl nergens anders in het lichaam dergelijke afwijkingen voorkomen, en men tevergeefs naar eenig litteeken in longen en in bronchi zoekt, dat de plaats aanwijst, waar de microben zijn binnengedrongen. Later kunnen nu van zoo'n lymphklier uit de longen secundair worden geïnfecteerd.

Van de klinische gegevens, die dienen als argument, dat de gewone vormen van tuberculose der longen op een directe aërogene infectie dier organen berusten, is het belangrijkste de hooge sterfte aan longtering onder het personeel van sommige ziekenhuizen, in gevangenissen, enz., waar de gelegenheid tot infectie zeker aanzienlijk grooter is dan op de meeste andere plaatsen.

Dit feit laat zich echter even goed op een geheel andere wijze verklaren. Het is vooral door de onder-

zoekingen der laatste jaren gebleken, hoe enorm verbreid de tuberculeuze infectie in onze maatschappij is boven een zekeren leeftijd; zelfs zóó, dat men bijna zonder overdrijving kan zeggen, dat nauwlijks iemand aan de besmetting ontkomt; een groot gedeelte dier infecties geneest echter spontaan. NAEGELI heeft eenige jaren geleden met groote nauwkeurigheid alle lijken, die in het ziekenhuis van het kanton Zürich ter obductie kwamen, onderzocht op de aanwezigheid van al of niet genezen tuberculeuze veranderingen, en is daarbij tot het resultaat gekomen, dat van de personen boven 18 jaar 97—98 pCt. tuberculeus was of geweest was; in vele gevallen toch was als eenige afwijking een litteeken of een geheel afgekapselde haard overgebleven. Wanneer men deze buitengewone verbreiding der tuberculose in aanmerking neemt, dan laten zich dergelijke waarnemingen als het veelvuldig voorkomen van longtering onder de gevangenen het eenvoudigst verklaren door aan te nemen, dat men daar niet met een in de gevangenis tot stand gekomen infectie te doen heeft, maar dat al die menschen reeds van te voren tuberculeus waren, doch dat bij hen het proces latent was, en nu onder de minder gunstige hygiënische en psychische omstandigheden manifest is geworden. Deze voorstelling is des te meer gerechtvaardigd, omdat wij een groot aantal goed geconstateerde feiten kennen, waaruit blijkt, dat bij volwassen personen de besmetting van de longen langs de ademhalingswegen niet gemakkelijk geschiedt.

Zoo ziet men bv. dat op plaatsen, waar gedurende

jaren aaneen vele lijders aan tuberculose hebben verkeerd, en waar dus zeker een groot aantal tuberkelbacillen aanwezig is, volwassenen slechts zelden besmet worden.

Een der belangrijkste gegevens in dit opzicht levert de statistiek van het Brompton Hospital, die loopt over een tijdperk van 36 jaar. Drie vierden van het aantal der daar opgenomen zieken lijden aan tuberculose; de overigen zijn patiënten met een andere chronische aandoening der ademhalingsorganen of hartlijders, en worden verpleegd te midden van de tuberculeuze patiënten, zonder dat in al die jaren ooit één geval van infectie is voorgekomen. Van het groote aantal verplegers en verpleegsters, waarvan sommigen 10—24 jaar in het ziekenhuis dienst hebben gedaan, is slechts één tijdens haar verblijf, en zijn slechts drie na haar vertrek uit de inrichting aan longtering overleden. Niet één van de dienstmeisjes, die de ziekenzalen moesten schoonhouden, kreeg tuberculose; evenmin iemand van de knechts, die dienst deden in de polikliniekklokalen en de cadavers moesten wegdragen.

De ondervindingen, opgedaan in de sanatoria voor longlijders (Falkenstein e. a.) stemmen geheel met die van het Brompton Hospital overeen; gedurende jaren werd nooit een geval van besmetting onder het dienstdoend personeel waargenomen. En in plaatsen als Davos is ondanks de enorme toename van het aantal lijders aan tuberculose de sterfte der inwoners aan die ziekte ongeveer constant gebleven.

De statistiek van Dr. Kelsch leert, dat ook de

militaire ziekenverplegers geen hooger morbiditeitscijfer aan tuberculose aanwijzen dan de andere soldaten, want terwijl in 1894 het Fransche leger door de tuberculose (dood, tijdelijke en definitieve afkeuring) 7.56 °/₀₀ van zijn manschappen verloor, bedroeg dat getal voor de militaire ziekenverplegers slechts 5.61 °/₀₀.

En hoe uiterst gering ook bij zeer intiemen omgang de kans op infectie is van den eenen mensch op den anderen boven een zekeren leeftijd, blijkt het best uit de door Dr. P. Jousset gepubliceerde statistiek. Deze heeft in zijn 50-jarige praktijk 77 huwelijken waargenomen, waarin de vrouw is overleden zonder den man te hebben geïnfecteerd; in 55 huwelijken overleed de man zonder de vrouw te hebben besmet, terwijl in slechts 6 huwelijken beide echtgenooten lijdende waren aan longtering, en van deze zes gevallen zijn er slechts drie, waar infectie van de vrouw door den man als waarschijnlijk moet worden aangenomen.

Hiermede stappen wij af van de gegevens, die de kliniek ons kan verschaffen, en richten wij ons tot de pathologische anatomie om het antwoord op de vraag of de gewone vormen der longtuberculose ontstaan als primaire localisatie van de infectie, door directe besmetting van de luchtwegen uit, dan wel als een secundaire localisatie, doordien van een ouderen haard elders in het lichaam tuberkelbacillen naar de longen worden gevoerd. Nu is helaas, het anatomisch onderzoek slechts zelden in staat te beslissen of de long primair of secundair is aangetast, want in ver-

reweg de meerderheid der gevallen worden behalve in de longen ook in een of meer andere organen van het lichaam tuberculeuze veranderingen van zoo ouden datum aangetroffen, dat het zich onmogelijk laat zeggen, welk van de organen het eerst is aangedaan. Toch komen nu en dan gevallen ter sectie, waarin zich verschil in den ouderdom van de afwijkingen der verschillende organen laat aantoonen. In de eerste plaats geldt dat voor de miliairtuberculose der longen, die uitgegaan is van een ouden haard in een ander orgaan; hier is zeker de localisatie in de longen een secundaire, maar wegens het groote onderscheid, dat er meestal bestaat tusschen de anatomische afwijkingen bij miliairtuberculose en die bij den gewonen vorm der longtuberculose, mag aan deze gevallen geen groote waarde worden toegekend. Van veel meer gewicht zijn echter die gevallen, waarin bij de obductie naast oude tuberculeuze processen in eenig orgaan zeer jeugdige veranderingen in de longen worden gevonden, en dat wel op de typische plaats, waar de gewone vorm van longtuberculose bij den mensch pleegt te beginnen, n.l. in één of beide toppen. Het meest komt dat voor bij kinderen, in wier tracheo-bronchiale lymphklieren ver voortgeschreden tuberculeuze veranderingen aanwezig kunnen zijn, terwijl die in de longen geheel ontbreken of van zoo recenten datum zijn, dat geen twijfel mogelijk is, of zij zijn later ontstaan dan de aandoening der lymphklieren. Nu is met het verschil in leeftijd de samenhang der beide afwijkingen niet bewezen; het zou mogelijk zijn, dat bij de lymph-

kliertuberculose later een longtuberculose was gekomen ten gevolge van een tweede infectie van buiten af, maar de omstandigheid, dat als er nog verschil in ouderdom aantoonbaar is, bijna steeds de longafwijkingen de jongste zijn, maakt die onderstelling zeer onwaarschijnlijk; bovendien zijn wij in sommige gevallen in staat den weg aan te wijzen, waarlangs de longen van de lymphklier uit zijn geïnfecteerd.

Hiermede meen ik voldoende de waarschijnlijkheid te hebben aangetoond — van het strenge bewijs kan in deze kwestie geen sprake zijn — dat in de meeste gevallen de tuberculose der longen niet een primair proces is, maar het gevolg van de versleeping van tuberkelbacillen van een ouderen haard naar die organen. De zetel van dien primairen haard wordt in hoofdzaak beheerscht door de plaats, waar de tuberkelbacillen het lichaam zijn binnengekomen. Wij zijn slechts zelden in staat die plaats bij den mensch met eenige zekerheid aan te wijzen, omdat de microben haar kunnen passeeren zonder aantoonbare veranderingen achter te laten. Ook het tijdstip, waarop de infectie geschied is, kunnen wij slechts zelden aangeven, omdat de gelegenheid tot besmetting groot is, en omdat tuberculeuze processen zich langzaam plegen te ontwikkelen, zoodat er veel tijd kan verloopen, voordat de eerste verschijnselen zich openbaren. Vandaar ook de uiteenloopende meeningen over de frequentie van de besmetting langs de verschillende wegen, waarlangs de bacillen ons lichaam kunnen binnenkomen (huid, slijmvlies van respiratie- en digestieorganen, genitalia). Terwijl

de school van Koch als voornaamste, bijna als eenige bron der besmetting de sputa van teringlijders beschouwt, die langs de ademhalingswegen gezonde personen zouden infecteeren, heeft Behring, wiens autoriteit op dit gebied voor die van Koch nauwelijks onderdoet, in zijn laatste mededeelingen met groote beslistheid als zijn meening uitgesproken, dat de infectie in hoofdzaak geschiedt door de melk, en dat zij reeds bij den zuigeling tot stand komt, zonder dat Behring evenwel afdoende argumenten voor die uitspraak heeft aangevoerd. Dat is te meer te betreuren, omdat de practische gevolgen van een dergelijke opvatting zoo groot zijn, daar zij allicht kan leiden tot verslapping en tot mindere nauwgezetheid bij het in acht nemen van de voorzorgen, die noodig zijn tegen de infectie langs andere wegen. Wel is uit de proeven van Behring gebleken, dat jonge dieren tengevolge van een anderen bouw van het dekkende epitheel der digestieorganen veel gemakkelijker dan oude door het voedsel kunnen worden geïnfecteerd, maar het bewijs, dat deze wijze van besmetting bij den mensch de eenige zou zijn, die practisch in aanmerking komt, ontbreekt geheel.

Bij alle dieren, die Behring door het voedsel tuberculeus maakte, was de eerste klinisch aantoonbare localisatie de aandoening der halslymphklieren. de Haan had reeds vroeger enkele malen gezien, dat apen, wien tuberkelbacillen per os waren toegediend, als eenige afwijking tuberculose van de bronchiale lymphklieren en van de longen kregen. Dergelijke waarnemingen leeren, hoe moeilijk het is uit den

zetel der anatomische afwijkingen te besluiten tot de plaats, waar het virus is binnengedrongen; ook bewijzen zij, dat Koch ten onrechte het zeldzaam voorkomen van primaire darmtuberculose aanhaalt tegen de infectie door middel van het voedsel. Waarschijnlijk gaan in gevallen als de bovengenoemde de bacillen door de tonsillen het lichaam binnen, zooals ook bij den mensch voorkomt, bij wien dan op de tuberculose der amandelen die van cervicale en bronchiale lymphklieren pleegt te volgen.

De secundaire infectie der longen van den primairen haard uit geschiedt soms per contiguitatem of per continuitatem, iets frequenter langs de lymphwegen, gewoonlijk echter door middel van het bloed. Nu is bijna altijd de longtuberculose het oudst en het verst voortgeschreden in de toppen, en om dus den haematogenen oorsprong van het proces in de meerderheid der gevallen aannemelijk te maken, moet worden aangetoond, dat de tuberkelbacillen, wanneer zij met den bloedstroom naar de longen worden gevoerd, de eerste en sterkste veranderingen in de longtoppen veroorzaken. Met zekerheid is het transport der Koch'sche bacillen langs de bloedbaan bekend voor de acute gegeneraliseerde miliairtuberculose, die ontstaat, doordien een oude haard in een bloed- of in een lymphvat doorbreekt, zoodat de microben òf direct òf indirect door middel van den lymphstroom in het bloed komen, en vervolgens naar de verschillende organen worden gebracht. In al die gevallen kan men, wanneer de aandoening niet te snel verloopt, een duidelijk verschil zien tusschen de afwij-

kingen in de bovenste en die in de onderste gedeelten der longen, en wel steeds in dien zin, dat de tuberkels in de longtoppen dichter bijéén staan en ouder zijn dan verder naar beneden. Ribbert beschrijft zelfs een geval van miliairtuberculose, waar alleen de bovenkwabben waren aangedaan, terwijl de benedenkwabben geheel vrij waren gebleven.

Het dierexperiment leert eveneens, dat bij haematogene infectie de toppen der longen eerder worden aangetast dan eenig ander deel dier organen. Baumgarten kon door inbrenging van een kleine hoeveelheid zeer virulente bacillen in de vesica urinaria bij zijn proefdieren een longtuberculose verwekken, die in alle eigenschappen overkwam met die, welke tengevolge van de zoogenaamde spontane infectie bij den mensch optreedt. Hij vond nl. in die gevallen, dat het proces reeds had geleid tot cavernevorming in de bovenkwabben op het oogenblik, dat de verder naar beneden gelegen gedeelten der longen veel minder sterke afwijkingen vertoonden. Ook Behring kon door injectie van tuberkelbacillen in de bloedbaan bij verschillende dieren onder bepaalde omstandigheden — wanneer zij nl. door een langdurige voorbehandeling een matigen graad van immuniteit hadden verkregen — een ziektebeeld te voorschijn roepen, dat geheel met dat van de menschelijke longtuberculose overeenkwam.

Zoowel de waarnemingen bij den mensch als de proeven bij dieren leeren dus, dat, wanneer de tuberkelbacillen door het bloed naar de longen worden gebracht, de longtoppen eerder en sterker worden

aangetast dan de rest van het longweefsel. Waarop nu deze praedispositie der longtoppen berust, is ons onbekend. Wiedersheim heeft onlangs nogmaals de aandacht gevestigd op den samenhang van den phylogenetischen ontwikkelingstrap van een orgaan met een meer of minder duidelijke voorbeschiktheid tot pathologische veranderingen. Die samenhang is duidelijker in de organen, welke zich in regressie bevinden dan in die, welke bezig zijn zich in progressieve richting te ontwikkelen en die, waarin een verandering van functie tot stand komt; de processus vermiformis b.v. is algemeen berucht door zijn groote neiging tot ziekelijke afwijkingen.

Zoo zou zich ook de praedispositie der longtoppen laten verklaren als gevolg van den achteruitgang, die het bovenste gedeelte van den thorax in de menschelijke phylogenie heeft ondergaan, welk proces ook thans nog niet tot stilstand is gekomen. Maar daarmee is geen opheldering voor het specifieke karakter dier praedispositie gegeven, dat de toppen der longen juist voor tuberkelbacillen zoo gevoelig zijn; evenmin vinden wij daarin eenige toelichting voor het feit, dat er een zoo groot verschil in ontvankelijkheid bestaat tusschen de verschillende organen van hetzelfde individu. Men ziet b.v. bij de acute gegeneraliseerde miliartuberculose, waar de bacillen met het slagaderlijk bloed overal heen worden gevoerd, en waar dus de voorwaarden voor het tot stand komen der infectie voor alle organen zooveel mogelijk gelijk zijn, steeds, dat in sommige organen (longen, lever, milt, enz.) zich vele tuberkels ontwik-

kelen, terwijl zij in andere organen (huid, slijmvliezen, spieren) bij die ziekte niet worden aangetroffen.

Een ander voorbeeld van het verschil in gevoeligheid van verschillende weefsels voor de inwerking van den tuberkelbacil hebben wij in den darmwand. Wanneer zich in het slijmvlies van den dunnen darm tuberculeuze zweren hebben gevormd, dan ontstaan altijd na eenigen tijd op de correspondeerende plaats der serosa tuberkels, terwijl de tusschen deze twee lagen in gelegen spierrok, dien de microben toch hebben moeten passeeren om de serosa te bereiken, ongeschonden blijft. Eerst dan, wanneer het proces op het slijmvlies langen tijd heeft bestaan, vindt men ook in de spierlaag van den darm tuberkels.

Evenals bij de verschillende organen van hetzelfde individu een verschillende vatbaarheid bestaat, zoo wordt ook bij verschillende individuen een verschil in ontvankelijkheid voor infectie met tuberkelbacillen aangenomen, die dan zou verklaren, dat onder dezelfde omstandigheden de eene mensch tuberculeus wordt, de andere niet. Deze individueele praedispositie is echter veel moeilijker aan te toonen dan de orgaanpraedispositie, en wordt door sommigen, althans als erfelijke eigenschap, geheel ontkend. Haar bestaan wordt vooral aangenomen op grond van het eeuwenoude ervaringsfeit, dat de kinderen van tuberculeuze ouders grooter kans hebben om tuberculeus te worden dan die van gezonde ouders, maar daarvoor laten zich ook geheel andere verklaringen denken. In de eerste plaats de reeds besproken theorie van Baumgarten, die den invloed der afstamming toeschrijft

aan een aangeboren infectie, waardoor dus in het kinderlijk lichaam bij de geboorte de microben al aanwezig zijn. die het later ziek zullen maken. In de tweede plaats komt de verklaring, die vooral door de school van Koch op den voorgrond is geplaatst, dat deze grootere frequentie alleen het gevolg is van de grootere gelegenheid tot infectie, omdat de kinderen van tuberculeuze ouders van de geboorte af opgroeien in een omgeving, waar voortdurend tuberkelbacillen aanwezig zijn, en dus aanhoudend aan het gevaar der besmetting zijn blootgesteld. In het begin mijner rede heb ik reeds uiteengezet, dat de aangeboren infectie bij tuberculose een groote uitzondering is; voor het veelvuldig voorkomen van tuberculose onder de afstammelingen van lijders aan die ziekte blijven dus alleen de andere twee verklaringen over. Daar het experiment hier is uitgesloten, zoo rest ons slechts de door Lorenz in de wetenschap ingevoerde genealogische methode, om te beslissen of werkelijk onder dezelfde omstandigheden, d. w. z. bij gelijke voorwaarden van infectie, de kinderen van tuberculeuze ouders gemakkelijker worden besmet dan die van gezonde ouders. De op dit oogenblik beschikbare gegevens zijn geheel onvoldoende om die vraag te beantwoorden. Het daarvoor benoodigde materiaal kan niet worden verschaft door de klinieken en de groote ziekenhuizen met hunne zeer onbetrouwbare anamnestische data, maar moet worden verzameld door de praktiseerende geneesheeren, die veel beter den geheelen levensloop hunner patiënten kennen, en die dikwijls gedurende eenige geslachten de familiegeschiedenis kunnen vervolgen.

Het komt mij voor, dat op dit gebied vooral voor de medici in de kleinere plaatsen op het platteland een zeer nuttig en wetenschappelijk zeer interessant arbeidsveld zoo goed als braak ligt, en dat zij in staat zijn op menige vraag het antwoord te verschaffen, dat noch door de kliniek, noch door het laboratorium kan worden gegeven.

Mijne Heeren Burgemeester en Wethouders dezer Gemeente!

Mijne Heeren Curatoren dezer Universiteit!

De Gemeenteraad van Amsterdam heeft, door mij te benoemen tot hoogleeraar in de geneeskunde om onderwijs te geven in de propaedeutisch medische kliniek, in de algemeene pathologie en in de pharmacodynamie, een zeer uitgebreide en tevens zeer moeilijke taak aan mij toevertrouwd. En dubbel moeilijk is die taak, omdat men allicht een vergelijking zal maken met mijn voorganger, met den diepbetreurden Stokvis, wiens naam in de medische wereld en daarbuiten tot ver over de grenzen van ons vaderland niet anders dan met den grootsten lof werd genoemd, en van wien bij zijn dood kon worden gezegd, dat hij was »onder zijn vakgenooten facile princeps, een trots van zijn vaderstad, een roem van zijn vaderland, en het voorwerp van innige liefde, trouwe vereering en ongeveinsde bewondering."

Aan hen, die meenden, dat ik de vereischte bekwaamheid bezit de mij opgedragen taak naar behooren te vervullen, mijn hartelijken dank!

Ik aanvaard mijn ambt met het vaste voornemen mijn verdere leven geheel daaraan te wijden, en niets na te laten, voor zooverre in mijn vermogen ligt, dat kan strekken om mij het in mij gestelde vertrouwen waard te toonen.

Mijne Heeren Hoogleeraren dezer Universiteit!

Als de jongste binnentredend in Uw eerbiedwaardigen kring vraag ik slechts Uwe welwillendheid, als het kan Uwe vriendschap, en zoo noodig Uwen steun.

Vooral tot U, Hoogleeraren der Geneeskundige Faculteit, richt ik het verzoek om steun, waar ik dien in mijn werkkring noodig zal hebben.

De wijze, waarop ik door U als nieuwe collega ben ontvangen, geeft mij de stellige overtuiging, dat ik dien steun niet te vergeefs zal inroepen, en dat Gij gaarne bereid zult worden gevonden om Uw oud-leerling, evenals vroeger, van Uwe meerdere kennis en van Uwe rijpere ervaring mede te deelen, waar de zijne te kort mochten schieten.

Hooggeleerde Place, *Hooggeleerde* Kuhn, *Hooggeleerde* Pel, die ik het een voorrecht acht mijne leermeesters in den engeren zin des woords te mogen noemen! Het is mij een behoefte om op dezen voor mij zoo gewichtigen dag mijn innigen dank uit te spreken, voor alles, wat ik in velerlei opzicht van U

heb geleerd, en voor de belangstelling en vriendschap, die Gij mij steeds hebt bewezen.

Mijne Heeren Studenten in de Geneeskunde, mijne aanstaande leerlingen!

De sympathie, die ik Uwerzijds heb ondervonden bij mijne benoeming tot hoogleeraar, zal mij steeds in aangename herinnering blijven. En tevens heeft zij er veel toe bijgedragen, dat ik met moed en vertrouwen de taak als Uw leermeester aanvaard, omdat zij mij de overtuiging verschaft, dat een der voornaamste voorwaarden voor een vruchtbaar onderwijs stellig aanwezig is.

Neemt mijnerzijds de verzekering aan, dat geen moeite en geen opoffering mij te groot zullen zijn om te trachten een goed leidsman voor U te zijn in de wetenschap, die Gij moet dienen, en in de kunst, die Gij moet uitoefenen. Waar ik U kan helpen om U dat bij te brengen, wat Gij noodig hebt om goede geneesheeren te worden, daar zult Gij mij steeds bereid vinden. Maar veel meer dan van Uw leermeesters hangt het van U zelven af, of Gij zult kunnen voldoen aan de strenge eischen, die Uw latere werkkring aan U zal stellen, waarin Gij U alleen dan gelukkig kunt gevoelen, wanneer Gij dien als Uw levenstaak aanvaardt, bezield met een groote liefde voor Uwe medemenschen; want volkomen terecht is van de geneeskunst gezegd, dat zij is »la plus noble des professions, mais le plus triste des métiers".

En degenen onder U, die de kracht en de gave bezitten, om de wetenschap te beoefenen om haar zelfswille, zal ik gaarne in mijn laboratorium ontvangen, en hun de behulpzame hand bieden in de hoop, dat dan onze gemeenschappelijke arbeid zal strekken tot grooteren bloei van de wetenschap en tot verhooging van den roem van de Universiteit van Amsterdam.